

*Радченко Екатерина Александровна, студентка ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово*

*Смараков Артём Евгеньевич, студент ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово*

*Визило Татьяна Леонидовна, научный руководитель, д.м.н, профессор ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово*

## **ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ COVID-19 У ДЕТЕЙ**

**Аннотация:** Неврологические проявления новой коронавирусной инфекции встречаются как у взрослых, так и у детей (преимущественно с мультисистемным воспалительным синдромом). Распространенность неврологических осложнений у госпитализированных детей с COVID-19, варьируется – от 3,8% до 44%. Новая коронавирусная инфекция оказывает как острое, так и долгосрочное воздействие на развивающуюся центральную и периферическую нервную систему. Со стороны периферической нервной системы самыми частыми осложнениями являются: синдром Гийена-Барре, поражение черепных нервов, рабдомиолиз. Несмотря на относительно меньшую тяжесть заболевания в детском возрасте, накопленные факты вызывают обеспокоенность.

**Ключевые слова:** неврологические осложнения, коронавирусная инфекция, COVID-19, SARSCoV-2, мультисистемный воспалительный синдром, синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера, рабдомиолиз, периферическая нервная система, поражение черепных нервов.

**Annotation:** Neurological manifestations of the new coronavirus infection occur in both adults and children (mainly with multisystem inflammatory syndrome).

The prevalence of neurological complications in hospitalized children with COVID-19 varies from 3.8% to 44%. The new coronavirus infection has both acute and long-term effects on the developing central and peripheral nervous system. From the peripheral nervous system, the most common complications are: Guillain-Barre syndrome, cranial nerve damage, rhabdomyolysis. Despite the relatively lower severity of the disease in childhood, the accumulated facts are of concern.

**Key words:** neurological complications, coronavirus infection, COVID-19, SARS CoV-2, multisystem inflammatory syndrome, Guillain-Barre syndrome, Miller-Fisher syndrome, rhabdomyolysis, peripheral nervous system, cranial nerve damage.

На 4 января 2023 года общее число людей, которые перенесли COVID-19 составляет более 661 миллионов человек, летальный исход зафиксирован у 1% заболевших [13]. Неврологические проявления после перенесенной инфекции встречаются как у взрослых, так и у детей (8,5 %) [31]. Несмотря на относительно меньшую тяжесть заболевания в детском возрасте, накопленные факты вызывают обеспокоенность. Помимо поражения дыхательной системы, вирус SARS CoV-2 оказывает полисистемное воздействие на организм, мишенью может стать центральная и периферическая нервная система.

Распространенность неврологических осложнений у детей, госпитализированных с COVID-19, варьируется в широких пределах – от 3,8% до 44% [9,26,27,30]. Некоторые авторы утверждают, что 88% неврологических осложнений являются временными [18]. Отмечается, что 54% случаев произошли в ходе мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C). Также отмечается, что вероятность развития неврологических осложнений выше, если у больного имеются сопутствующие заболевания, отягощенный анамнез.

В одной из публикаций утверждается, что 38,5% неврологических осложнений затрагивали преимущественно центральную нервную систему, а остальная часть приходится на периферическую [28]. Среди всех рассмотренных неврологических последствий у 8,5% пациентов был синдром Гийена-Барре

(СГБ), 3,4% приходилось на поражение черепно-мозговых нервов [29].

Наиболее частым проявлением поражения периферической нервной системы при коронавирусной инфекции является синдром Гийена-Барре. Были предложены два механизма для объяснения того, как SARS-CoV-2 вызывает СГБ: прямое вирусное воздействие на нервную систему через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 и воспалительное повреждение, опосредованное высвобождением цитокинов (при MIS-C) [5,19]. Цитокиновый шторм, характеризующийся высокими уровнями фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 и интерферона  $\gamma$ . Целостность гематоэнцефалического барьера нарушается в результате повреждения, вызванного цитокинами, без прямого проникновения вируса в нервную систему [23]. Эти процессы подтверждаются обнаружением вируса SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости в опубликованных случаях COVID-19, связанных с СГБ [2,15].

Также описаны клинические случаи СГБ у детей 11 и 15 лет с развившейся слабостью нижних, в затем и верхних конечностей через 3 недели после появления симптомов COVID-19, и характерными изменениями скорости проведения по нервным стволам при электронейромиографическом исследовании [11,14].

Проведен анализ 35 детей с диагнозом СГБ после новой коронавирусной инфекции (табл.1) [12].

Таблица 1. Краткое описание пациентов с синдромом Гийена-Барре

Категория		Количество случаев
Общее число пациентов		35
Пол	Мужской	22
	Женский	13
Манифестация	Прогрессирующая слабость	19
	Не упоминается	9

	Другое	7
ПЦР-тест SARS-CoV-2 в носоглотке	Положительный	17
	Отрицательный	5
	Не упомянуто / не сделано	13
Серологический тест SARS-CoV-2	Положительный	12
	Отрицательный	0
	Не сделано	23
Вариант СГБ	Острая моторная аксональная нейропатия	6
	Воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия	9
	Синдром Миллера-Фишера	3
	Синдром Миллера-Фишера с синдромом задней обратимой энцефалопатии	1
	Неуточненный	1
	Не упоминается / не сделано	15

Синдром Миллера-Фишера (СМФ), вариант СГБ, проявляется атаксией, арефлексией и офтальмоплегией. Он может развиваться во время и после заболевания COVID-19.

Точный механизм синдрома Миллера-Фишера после заражения Covid-19 все еще расследуется, но наиболее вероятным предположением является молекулярная мимикрия. До сих пор неясно, действует ли COVID-19 определенным образом, индуцируя выработку антител против специфических ганглиозидов, либо оказывает прямое патогенное воздействие на нервную систему или происходит нарушение регуляции иммунного ответа, особенно при паразитарных заболеваниях [20,24].

Приведен клинический случай заболевания у ребенка 7 лет с развившимся на фоне коронавирусной инфекции синдромом Миллера-Фишера, проявляющимся острой диплопией, гнусавостью, слюнотечением и неустойчивой походкой. Неврологическое обследование выявило двустороннюю офтальмоплегию, паралич VII, IX и X нервов, атаксию и

гипорефлексию, с силой мышц 4-5 баллов во всех конечностях [21].

Поражение черепных нервов у детей является частым проявлением новой коронавирусной инфекции [7,8,16,25]. Патофизиология остается неясной, но можно предположить, что оно является результатом проникновения вируса во внутриклеточное пространство нейронов с последующим ретроградным переносом вирусных частиц в мозг [4]. Об этом говорит то, что при вскрытия 43 пациентов, умерших от COVID-19, вирусные белки были обнаружены в черепных нервах, происходящих из нижнего ствола мозга, и в изолированных клетках ствола мозга [22]. Кроме того, вирусные частицы неоднократно обнаруживались в нейронах, а также в аксонах черепно-мозговых нервов [6].

Представлен случай 23-месячного ребенка с периферическим параличом лицевого нерва и рентгенологическими данными, подтверждающими неврит на фоне сопутствующей инфекции. Ребенок был доставлен в отделение неотложной помощи по поводу впервые возникшей асимметрии лица; у пациента был положительный результат теста на COVID-19, но в остальном новая коронавирусная инфекция протекала бессимптомно (рис. 1) [32].

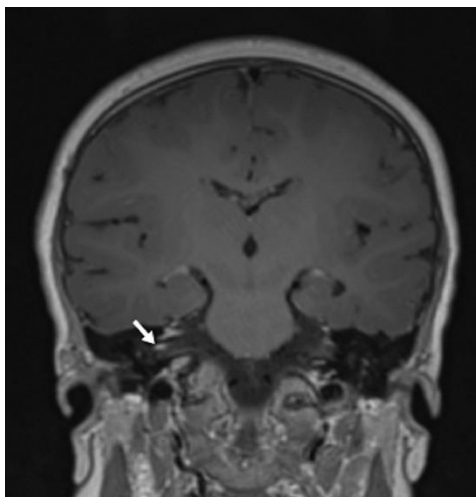


Рис. 1 Неврит лицевого нерва

Было описано 56 пациентов в возрасте от 5 до 76 лет. У 32 из них были поражены только черепно-мозговые нервы, а у 24 пациентов были описаны СГБ с поражением черепно-мозговых нервов. На 64% приходилось поражение

одного черепно-мозгового нерва. Двустороннее поражение было более распространенным в группе СГБ [10].

Таблица 2. Поражение черепно-мозговых нервов при Covid-19

Черепно-мозговой нерв	Общее число поражений	Изолированное поражение черепно-мозгового нерва	Поражения при СГБ
I — n. olfactorius	3	2	1
II — n. opticus	7	7	0
III — n. oculomotorius	15	2	13
IV — n. trochlearis	1	0	1
V — n. trigeminus	6	2	4
VI — n. abducens	17	6	11
VII — n. facialis	29	16	13
VIII — n. vestibulocochlearis	2	1	1
IX — n. glossopharyngeus	5	2	3
X — n. vagus	5	2	3
XI — n. accessorius	0	0	0
XII — n. hypoglossus	4	2	2

Проявления острого детского миозита могут варьироваться от доброкачественной миалгии до рабдомиолиза. Возможные механизмы рабдомиолиза при инфекции SARS-CoV-2 включают прямое вирусное разрушение мышечных клеток или сопутствующее повреждение мышц, вызванное чрезмерным иммунным ответом [1,3].

Описаны клинические случаи пациентов, у которых новая коронавирусная инфекция была осложнена рабдомиолизом (табл. 3) [17].

Таблица 3. Краткое описание пациентов с рабдомиолизом

Пол	Возраст	Сопутствующие заболевания	Мышечная боль	КФК(Ед/л)
<b>Острая инфекция COVID- 19</b>				
Мужской	15	Нет	Боль в проксимальных мышцах	21876
Мужской	16	Астма	Боль в плечах и бедрах	116640
Мужской	16	Аутизм, ожирение	Боли в руках, ногах и спине	427656
Мужской	16	Нет	Миалгия и слабость в ногах	Недоступно
Мужской	10	Нет	Миалгия и слабость в ногах	8000
Мужской	16	Ожирение, гипертония, СД 2 типа, обструктивное апноэ во сне	Боль в верхних и нижних конечностях	274664
Мужской	16	Ожирение, анафилаксия	Миалгии, усугубляемые перемещением	64560
<b>Мультисистемный воспалительный синдром</b>				
Женский	6	Нет	Боль в нижних конечностях	3392
Женский	12	Нет	Миалгии и слабость в ногах	22000

### Библиографический список:

1. Anwar H., Al Lawati A. Adolescent COVID-19-Associated Fatal Rhabdomyolysis // J Prim Care Community Health. 2020. N11. P. 2150132720985641. doi: 10.1177/2150132720985641.
2. Araújo N.M., Ferreira L.C., Dantas D.P. et al. First Report of SARS-CoV-2

Detection in Cerebrospinal Fluid in a Child With Guillain-Barré Syndrome // *Pediatr Infect Dis J.* 2021. Vol. 40, N 7. P. e274-e276. doi: 10.1097/INF.0000000000003146.

3. Bach M., Lim P.P., Azok J. et al. Anaphylaxis and Rhabdomyolysis: A Presentation of a Pediatric Patient With COVID-19 // *Clin Pediatr (Phila)*. 2021. Vol.60, N4-5. P. 202-204. doi: 10.1177/0009922821999470.

4. Baig A.M. Covert Pathways to the Cranial Cavity: Could These Be Potential Routes of SARS-CoV-2 to the Brain? // *ACS Chem Neurosci*. 2020. Vol. 11, N20. P. 3185-3187. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00604.

5. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms // *ACS Chem Neurosci*. 2020. Vol. 11, N 7. P. 995-998. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122.

6. Bulfamante G., Chiumello D., Canevini M.P. et al. First ultrastructural autoptic findings of SARS -Cov-2 in olfactory pathways and brainstem // *Minerva Anesthesiol*. 2020. Vol. 86, N6. P. 678-679. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14772-2.

7. Capponi M., Cinicola B. L., Brindisi G. et al. COVID-19 and abducens nerve palsy in a 9-year-old girl-case report // *Ital J Pediatr*.2022. Vol. 48, N1. P. 102. doi: 10.1186/s13052-022-01298-3.

8. Elenga N., Martin E., Gerard M. et al. Unilateral diplopia and ptosis in a child with COVID-19 revealing third cranial nerve palsy // *J Infect Public Health*. 2021. Vol.14, N9. P.1198-1200. doi: 10.1016/j.jiph.2021.08.007.

9. Fink E. L., Robertson C. L., Wainwright M. S. Prevalence and Risk Factors of Neurologic Manifestations in Hospitalized Children Diagnosed with Acute SARS-CoV-2 or MIS-C // *Pediatr Neurol*. 2022. N128. P.33-44. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.010.

10. Finsterer J., Scorza F.A., Scorza C., Fiorini A. COVID-19 associated cranial nerve neuropathy: A systematic review // *Bosn J Basic Med Sci*. 2022. Vol. 22, N1. P. 39-45. doi: 10.17305/bjbms.2021.6341.

11. Frank C. X. M., Almeida T. V. R., Marques E. A. et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection in a Pediatric Patient // *J Trop*



Pediatr. 2021. Vol. 67, N 3). P. fmaa044. doi: 10.1093/tropej/fmaa044.

12. Jaber M. Al, Shihadat R., Masri A. Post SARS-CoV-2 Guillain-Barré syndrome in a child: case report and review of the literature // Childs Nerv Syst. 2022. Vol. 38, N10. P. 2011-2016. doi: 10.1007/s00381-022-05536-1.

13. Johns hopkins university: сайт. Доступно по: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Ссылка активна на 04.01.2023.

14. Khalifa M., Zakaria F., Ragab Y. et al. Guillain-Barré Syndrome Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection and Coronavirus Disease 2019 in a Child // J Pediatric Infect Dis Soc. 2020. Vol. 9, N 4. P. 510-513. doi: 10.1093/jpids/piaa086.

15. Khan F., Sharma P., Pandey S. et al. COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome: Postinfectious alone or neuroinvasive too? // J Med Virol. 2021. Vol. 93, N 10. P. 6045-6049. doi: 10.1002/jmv.27159.

16. Knoflach K., Holzapfel E., Roser T. et al. Case Report: Unilateral Sixth Cranial Nerve Palsy Associated With COVID-19 in a 2-year-old Child // Front Pediatr. 2021. N9. P. 756014. doi: 10.3389/fped.2021.756014.

17. Kontou M., Kakleas K., Kimioni V. et al. Rhabdomyolysis and coronavirus disease-2019 in children: A case report and review of the literature // Pediatr Investig. 2022. Vol. 6, N2. P. 135-139. doi: 10.1002/ped4.12320.

18. LaRovere K. L., Riggs B. J., Poussaint T. Y. et al Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome // JAMA Neurol. 2021. Vol.78, N5. P.536-547. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0504.

19. Lin J.E., Asfour A., Sewell T.B. et al. Neurological issues in children with COVID-19 // Neurosci Lett. 2021. N 743. P.135567. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135567.

20. Li Z., Li X., Shen J. et al. Miller Fisher syndrome associated with COVID-19: an up-to-date systematic review // Environ Sci Pollut Res Int. 2021. Vol. 28, N17. P. 20939-20944. doi: 10.1007/s11356-021-13233-w.

21. Li Z., Li X., Shen J. et al. Miller Fisher syndrome associated with COVID-

19: an up-to-date systematic review // *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021. Vol. 28, N17. P. 20939-20944. doi: 10.1007/s11356-021-13233-w.

22. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C. et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series // *Lancet Neurol*. 2020. Vol. 19, N11. P. 919-929. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.

23. Nepal G., Shrestha G.S., Rehrig J.H. et al. Neurological Manifestations of COVID-19 Associated Multi-system Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-analysis // *J Nepal Health Res Counc*. 2021. Vol. 19, N 1. P.10-18. doi: 10.33314/jnhrc.v19i1.3410.

24. Palaiodimou L., Stefanou M.I., Katsanos A.H. et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Eur J Neurol*. 2021. Vol. 28, N10. P. 3517-3529. doi: 10.1111/ene.14860.

25. Parvez Y., AlZarooni F., Khan F. Optic Neuritis in a Child With COVID-19: A Rare Association // *Cureus*. 2021. Vol. 13, N3. P. e14094. doi: 10.7759/cureus.14094.

26. Qiu H., Wu J., Hong L. et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study // *Lancet Infect Dis*. 2020. Vol.20, N6. P.689-696. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.

27. Ray S. T. J., Abdel-Mannan O., Sa M. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study // *Lancet Child Adolesc Health*. 2021. Vol.5, N9. P.631-641. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00193-0.

28. Sandoval F., Julio K., Méndez G. et al. Neurologic Features Associated With SARS-CoV-2 Infection in Children: A Case Series Report // *J Child Neurol*. 2021. Vol.36, N10. P.853-866. doi: 10.1177/0883073821989164.

29. Siracusa L., Cascio A., Giordano S. et al. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature // *Ital J Pediatr*. 2021. Vol.47,N 1. P.123. doi: 10.1186/s13052-021-01066-9.

30. Sun D., Li H., Lu X.-X. et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study // World J Pediatr. 2020. Vol.16, N3. P.251-259. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4.

31. World Health Organization: сайт – Доступно по: <https://www.who.int>. Ссылка активна на 09.11.2022.

32. Zain S., Petropoulou K., Mirchia K. et al. COVID-19 as a rare cause of facial nerve neuritis in a pediatric patient // Radiol Case Rep. 2021. Vol.16, N6. P. 1400-1404. doi: 10.1016/j.radcr.2021.03.063.